

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/080976 A1

(51) 国際特許分類: G01N 33/50, A61K 31/445, 31/496, 31/551, 31/554, 45/00, A61P 25/28, 43/00, C07D 211/32, 243/10, 281/14, 417/12, G01N 33/15

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002838

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 16 日 (16.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-044986 2004 年 2 月 20 日 (20.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石山 健夫 (ISHIYAMA, Takeo) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 五十部 穰 (ISOBE, Yutaka); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF IN VIVO SCREENING OF THERAPEUTIC AGENT FOR MEMORY/LEARNING DYSFUNCTION BY SCHIZOPHRENIA

(54) 発明の名称: 統合失調症の記憶・学習機能障害治療薬の in vivo スクリーニング方法

(57) Abstract: A method of evaluating memory/learning functions with the use of a model with glutamic acid N-methyl-D-aspartate (NMDA) type receptor dysfunction as an animal model of schizophrenia and with the use of reference memory problems, wherein there has been found concrete means for detecting any difference in activity between typical anti-psychosis drug and atypical anti-psychosis drug. There is provided an in vivo animal model for screening of an ameliorating agent for cognitive dysfunction by schizophrenia.

(57) 要約: 統合失調症の動物モデルとしてグルタミン酸 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体機能低下を有するモデルを利用し、参照記憶課題を用い、記憶・学習機能を評価する方法において、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の作用の差を見出すための具体的な方法を見出した。統合失調症の認知機能障害の改善薬をスクリーニングするための in vivo 動物モデルの提供する。

WO 2005/080976 A1

## 明細書

## 統合失調症の記憶・学習機能障害治療薬のin vivoスクリーニング方法

## 技術分野

5      本発明は、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善する治療薬をin vivoにおいてスクリーニングする方法に関するものである。

## 背景技術

グルタミン酸は、中枢神経系において最も一般的な興奮性の神経伝達物質であり  
10      、その受容体はNMDA型、 $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA)型、kainate型、代謝調節型 (metabotropic type) に大別することができる。NMDA型受容体は、記憶・学習機能の電気生理学的な基礎過程である長期増強 (long-term potentiation: LTP) の成立において、重要な役割を果たすことが明らかとなっている (Science 285: 1870-1874 (1999))。動物レベルにおいては、受動的回避  
15      反応、放射状迷路、TまたはY字迷路、水迷路、場所または物体認識、autoshaping learning task、レバー押し課題など様々な記憶学習課題において、NMDA受容体拮抗薬が記憶・学習障害を引き起こすことがわかっている (Brain Res Rev 41: 268-287 (2003))。人においては、同じくNMDA受容体拮抗薬であるPCPやketamineなどが、認知障害を引き起こすことが報告されている (Psychopharmacology 169: 215-  
20      233 (2003))。すなわち、NMDA型受容体が記憶・学習過程に重要な役割を果たすことは、電気生理学的レベル、動物、人レベルにおいて一致した所見である。

NMDA型受容体機能の低下は、統合失調症の発症機序メカニズムとして最も有力な仮説となっている。本仮説は以下の4点から形成される。(i) NMDA受容体拮抗薬であるPCPおよびketamineが、健常人において認知障害、陽性・陰性症状を含めて統  
25      合失調症の主要な症状を引き起こすこと、統合失調症患者においては症状の増悪を引き起こすこと (Am J Psychiatry 158: 1367-1377 (2001)、Psychopharmacology 169: 215-233 (2003))、(ii) NMDA受容体機能を亢進することで知られるglycine、D-

serineそしてD-cycloserineが、統合失調症患者における抗精神病薬の薬効を増強し、陰性症状や認知機能障害を改善する臨床報告があること (Am J Psychiatry 158: 1367-1377 (2001)、Psychopharmacology 169: 215-233 (2003))。 (iii) グルタミン酸自体の量やNMDA拮抗作用を持つ内在性物質N-acetyl-aspartyl glutamate (NAAG) (5) の量の変動が統合失調症患者で見られること (Am J Psychiatry 158: 1367-1377 (2001))、NMDA型受容体サブユニットやNMDA受容体関連蛋白のmRNAや蛋白の量の変化が統合失調症患者に見られること (Am J Psychiatry 157: 1811-1823 (2000)、Am J Psychiatry 160: 1100-1109 (2003)、Society for Neuroscience Program No. 75 4. 4. (2003))、 (iv) 統合失調症発症関連遺伝子として最近見つかった一連の遺伝子 (10) (Neuregulin 1、G72、dysbindin、calcineurin) がNMDA受容体の機能を修飾する遺伝子であること (Proc Natl Acad Sci USA 99: 13365-13367 (2002)、Neuron 40: 881-884 (2003))。以上の事実から、NMDA型受容体拮抗薬によって引き起こされる機能障害は、統合失調症における機能障害を反映するモデルであると一般的に考えられている。

15 統合失調症は、注意・記憶・学習・実行機能などの種々の認知機能障害を伴うが、それらのうち、特にある種の記憶機能が選択的かつ重篤に冒されているとする報告が見られる。すなわち、記憶は、手続き記憶 (procedural memory) と宣言的記憶 (declarative memory) とに大別でき、宣言的記憶はさらに短期・作動記憶 (short-term memory/working memory) と長期・参照記憶 (long-term memory/referen-  
20 ce memory) とに分類することができるが、統合失調症においては、作動記憶・参照記憶の双方を含めた宣言的記憶が選択的に冒され、さらにそのうち参照記憶の障害が最も重篤であるとする報告がなされている。最近、このような参照記憶障害を含む認知機能障害が、統合失調症患者の社会日常的・職業的能力やquality of lifeの最も重要な予測因子であることが報告された。そして、現在では、認知機能障  
25 害が統合失調症における中核症状として位置付けられている (Psychopharmacology 169: 213-214 (2003)、Proc Natl Acad Sci USA 96: 13591-13593 (1999)、Psychoneuroendocrinology 28: 27-38 (2003)、Psychiat Clin N Am 26: 25-40 (2003))

。このような中、統合失調症の種々の認知障害に対する既存の抗精神病薬の作用に関して多くの臨床試験がなされつつあり (Psychopharmacology 162: 11-17 (2002)、Psychoneuroendocrinology 28: 27-38 (2003)、Psychiat Clin N Am 26: 25-40 (2003))、定型抗精神病薬haloperidolが無効である一方、非定型抗精神病薬の一部  
5 が有効である証拠が提出されつつある (J. Clin Psychiatry 65: 361-372、Psychoneuroendocrinology 28: 27-38 (2003)、Psychiat Clin N Am 26: 25-40 (2003))。しかしながら、これら既存薬の薬効は不十分であるため、統合失調症の認知機能障害の治療薬の開発が重要であることが議論されている (Science 299: 350-351 (2003))。

10 一方、一般的に人疾患の治療薬の研究開発においては、スクリーニングに適した動物モデルの開発が必須である。そのような動物モデルにおいては、症状の類似性 (face validity)、症状の発症機序の類似性 (construct validity)、臨床の薬効の予見性 (predictive validity)、さらにはスクリーニングに適した簡便性が問われる。しかしながら、このような点を満たした統合失調症の認知障害の動物モデルは  
15 、未だ極めて限られている状態であると考えられる。すなわち、先に挙げた諸条件を満たす統合失調症の動物モデルとしては、PCPによるprepulse inhibitionまたはsocial interactionの障害モデルを挙げることができる (Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 27: 1071-1079 (2003))。これらのモデルは定型抗精神病薬ではなく非定型抗精神病薬の薬効を選択的に検出でき、統合失調症における薬剤の臨  
20 床効果を一部反映した結果を示すことが知られている。しかしながら、これらは、前者が統合失調症における情報処理機能 (sensorimotor gating function) の異常、後者が統合失調症の社会的引きこもりなどの陰性症状を反映するものと考えられる。従って、上記してきたとおり、(1) 統合失調症における最も重篤な認知機能障害である参照記憶障害を反映し (「症状の類似性」)、(2) 統合失調症の最も  
25 有力なNMDA受容体機能低下を伴い (「発症機序の類似性」)、(3) 定型薬よりも非定型薬において優れた薬効を見出すことができる (「臨床効果の予見性」) ような、簡便な薬効評価モデルは、統合失調症の中核症状である認知障害治療薬の研究

開発において、極めて有用であると考えられるものの、これら諸条件を満たす動物モデルは今日に到るまで知られていなかった。

動物において、参照記憶を調べるためには、訓練と、その一定時間後に実施されるテストの双方から成立する種々の課題を用いることができる。動物は、訓練において、例えば電撃ショックなどの回避反応（受動的・能動的回避反応）、水面下の目に見えないプラットフォームに泳いで到達する行動（水迷路課題）、迷路課題をこなして餌を取ったり、電撃ショックを避けたりする行動（放射状迷路課題、Y or T字迷路課題）、新規な場所または物体を認識して探索する行動、餌を取るためにレバーを押す行動、などを学習し、その記憶を獲得する。動物は、一定時間後、全く同じ実験環境下に戻され、獲得した記憶を想起することを試される。参照記憶課題においては、動物は訓練時に特定の順序で提示される特定の環境・刺激を全て記憶するのであり、訓練時の記憶獲得の成否をテスト時に正しく判断するためには、訓練とテストを全く同様な環境・刺激下で実施する必要がある。特に、エタノールやNMDA型受容体拮抗薬などは、参照記憶課題の訓練時にのみ投与し、テスト時に投与しないことによって、記憶の想起異常を示すことがあることが報告されている（Brain Res 706: 227-232 (1996)、Pharmacol Biochem Behav 69: 585-593 (2001)）。このような場合、動物はこれら薬剤の投与によって引き起こされた脳内環境に依存した参照記憶を獲得しているものであり、事実、これら薬剤の訓練・テスト時双方における投与により、獲得記憶が正しく想起されることがわかっている。このような現象は、一般的にstate-dependencyと呼ばれている。参照記憶機能の評価においては、state-dependencyに対する配慮が必要となる場合があり、それによって人為的な記憶機能の評価ミスを避ける必要がある。NMDA型受容体拮抗薬などの記憶・学習機能障害誘発薬によるstate-dependencyの効果を避けて、参照記憶・学習機能を評価するためには、上述したように、訓練・テスト双方において記憶・学習機能障害誘発薬の投与を実施する方法がある。また、この代替法として、訓練・テストを含む期間慢性的に記憶・学習機能障害誘発薬を投与する方法を用いることができることは容易に推測できる。さらには、記憶・学習機能障害誘発薬を投与する代わ

りに、遺伝子改変の技術を用いて、参照記憶課題の訓練・テストを含む期間、慢性的な機能異常を発現せしめる方法を用いることも可能である。例えば、NMDA型受容体機能を慢性的に低下させた動物モデルの具体的な例として、NMDA型受容体サブタイプNR1のknockdownやNR2Aサブタイプのknockout動物が既に作成されている (Cell 5 98: 427-436 (1999)、J Neurosci 21: 750-757 (2001))。

#### 発明の開示

統合失調症の記憶・学習機能障害治療薬をスクリーニングする方法を提供する。より詳しくは、既存の治療薬の臨床効果の予見性を備えた、簡便な統合失調症の動物モデルとして、NMDA型受容体機能低下による参照記憶障害モデルを提供する。10

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、訓練およびテスト時双方においてNMDA型受容体機能低下を引き起こした動物における参照記憶障害が、定型抗精神病薬ではなく非定型抗精神病薬によって特異的に改善しうることを見出し、本評価系が、非常に簡便な、再現性の高い評価系であることを確認し、本15 発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

〔1〕 試験化合物が、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善する可能性があるか否かを予測するin vivoスクリーニング方法であって、統合失調症の動物モデルとしてグルタミン酸N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体機能低下を有する20 モデルを利用し、参照記憶課題を用い、記憶・学習機能を評価する工程を含む方法。

〔2〕 参照記憶課題が、受動的回避反応課題 (passive avoidance task)、能動的回避反応課題 (active avoidance task)、水迷路課題 (water maze task)、放射状迷路課題 (radial maze task)、T or Y字迷路課題 (T or Y maze)、場所認識課題 (place recognition task)、物体認識課題 (object recognition task)、autoshaping learning task、レバー押し課題 (lever-pressing task) である上記1記載25 の方法。

〔3〕 参照記憶課題が、訓練とテストの2つのセッションから構成され、訓練において、上記2に記載したいずれかの課題を学習させ、その記憶を獲得 (acquisition) せしめ、訓練の一定時間ののちにテストを実施し、テスト時における記憶の維持 (retention) ・想起 (retrieval) 能力を定量化する課題である、上記1記載の方法  
5 。

〔4〕 NMDA型受容体機能低下モデルが、NMDA型受容体拮抗作用を有する化合物、例えばMK-801、phencyclidine (PCP) 、ketamine、あるいはこれらの誘導体を用い、これらを参照記憶課題の訓練時とテスト時双方において動物に投与する、あるいは訓練・テストを含む期間において慢性的に動物に投与することによって作製されるモデルである、上記1記載の方法。  
10

〔5〕 NMDA型受容体機能低下モデルが、NMDA型受容体の構成蛋白、あるいは関連蛋白の遺伝子の変異、過剰発現あるいは欠失を有することによって、参照記憶課題の訓練時とテスト時双方においてNMDA型受容体機能低下を伴う動物モデルである、上記1記載の方法。

〔6〕 上記1～5記載のスクリーニング方法を用いて選択される物質を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。  
15

〔7〕 上記1～5記載のスクリーニング方法を用いて選択されるセロトニン5-HT<sub>1A</sub>拮抗剤を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

〔8〕 上記1～5記載のスクリーニング方法を用いて選択されるアセチルコリン合成酵素阻害剤を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。  
20

〔9〕 アリセプトを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

〔10〕 ケチアピンを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。  
25

〔11〕 ケチアピンを一日投与量として5-270mg含む上記10記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

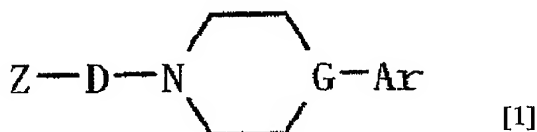
〔12〕 ケチアピンを一日投与量として15-90mg含む上記10記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

〔13〕 クロザピンを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

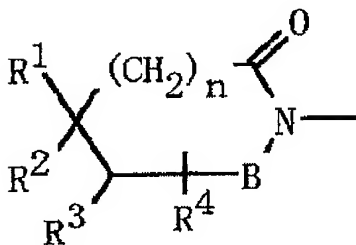
5 〔14〕 クロザピンを一日投与量として0.2-34.5mg含む上記13記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

〔15〕 クロザピンを一日投与量として0.7-11.5mg含む上記13記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

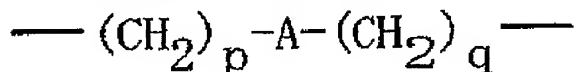
〔16〕 一般式〔I〕



{式中、Zは式



(式中、Bはカルボニルまたはスルホニルを表す。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は各々独立して水素原子あるいは低級アルキルを表す。ただし、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ あるいは $\text{R}^1$ と $\text{R}^3$ が一緒になって炭化水素環を、または $\text{R}^1$ と $\text{R}^3$ が一緒になって芳香族炭化水素環を形成してもよい。当該炭化水素環は低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。 $n$ は0または1を表す。)を表す。Dは式



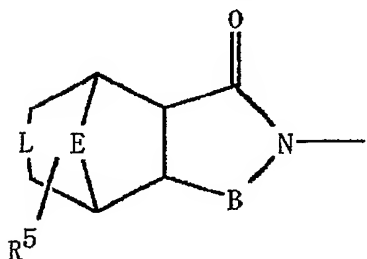
20 (式中、Aは低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい炭化水素環を表す。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。 $p$ 、 $q$ は各々0、1または2を表す。)を表す。GはN、CHあるいはCOHを、 $\text{---Ar}$ は芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、フェノキシあ

るいはフェニルチオを表すか、またはGは炭素原子を、—Arはビフェニルメチリデンを表す。当該芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。} で表されるイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

〔17〕 Arが二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオであり、GがN、CHあるいはCOHであるかまたは—Arがビフェニルメチリデンであり、Gが炭素原子である（当該二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。）上記16記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

〔18〕 Arがベンゼン環と縮環した芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシまたはフェニルチオ（当該ベンゼン環と縮環した芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシおよびフェニルチオは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子により置換されてもよい。）であり、GがN、CHまたはCOHである上記16記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

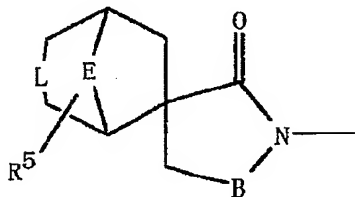
〔19〕 Zが式



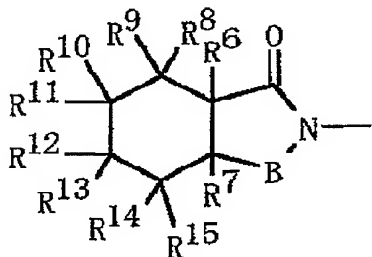
（式中、—L—は単結合または二重結合を表す。Eは低級アルキルで置換されてもよい低級アルキレンまたは酸素原子を表す。R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキルを

表す。Bは上記 1 4 記載の意味を表す。）、

式



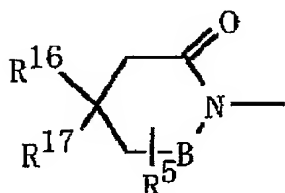
(式中、—L—、E、R<sup>5</sup>およびBは前記の意味を表す。)、式



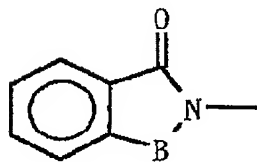
5

(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>は各々水素原子または低級アルキルを、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>で隣接するふたつが結合して二重結合を表す。Bは前記の意味を表す。)、

10 式



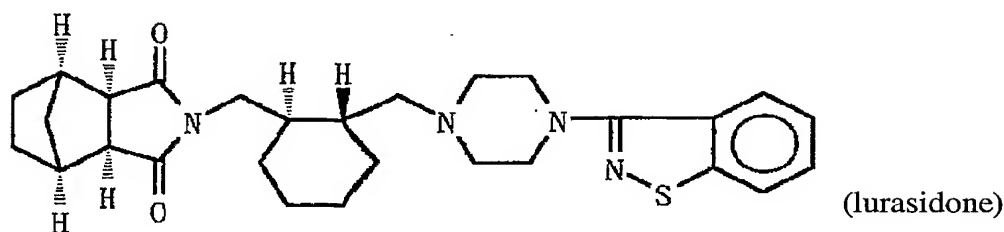
(式中、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>は各々独立して水素原子または低級アルキルを表すかまたはR<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>は一緒になって飽和炭化水素環を表す。R<sup>5</sup> およびBは前記の意味を表す。)、または式



15

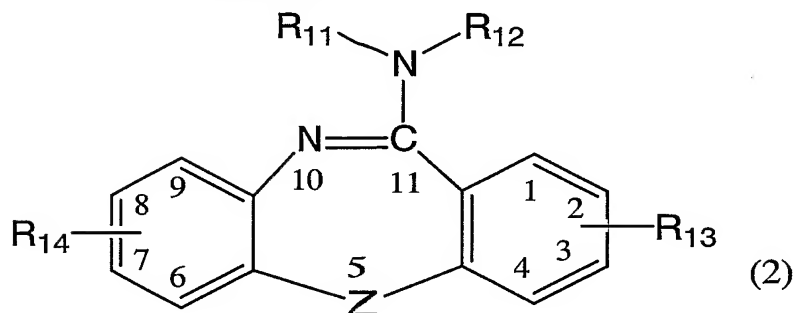
(Bは前記の意味を表す。)である上記 1 6 記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

〔20〕 一般式〔1〕で表される化合物がlurasidone



であるイミド誘導体又はその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

5 〔21〕 一般式(2)



[Zは二価の硫黄、イミノ、低級アルキルイミノを表し、

R<sub>11</sub> は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、

R<sub>12</sub> は水素、炭素数1から5のアルキル、フェニル、R<sub>15</sub> 置換フェニル、炭素

10 数1から5のアミノアルキルを表し、炭素数2から8の低級アルキルアミノアルキル、低級アルキルアミノ、アミノ、低級アルキルアミノを表し、又は、

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> はNと一緒にあって、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニル、4-低級アルキル-1-ピペラジニル、4-(ヒドロキシ低級アルキル)-1-ピペラジニル又は4-(低級アルコキシ低級アルキル)-1-ピペラジニルを表していてもよい。

R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub> およびR<sub>15</sub> は、水素、ハロゲン、水酸基、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオを表す]

で表される化合物又はその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

20 本発明によって、定型抗精神病薬haloperidolではなく非定型抗精神病薬の一部

に特異的な記憶・学習改善作用を見出すための具体的な方法が示された。この結果は、臨床上haloperidolに認知機能障害改善作用がないこと、非定型抗精神病薬に認知機能障害改善作用が存在することと合致するものである。その結果、統合失調症の認知機能障害の治療薬をスクリーニングする方法、ならびに具体的な治療剤を提供することが可能となった。実際、risperidone、clozapineやquetiapineに加え、現在開発中の新規統合失調症薬候補であるlurasidone、ノルアドレナリン $\alpha$ 2受容体拮抗薬1-(2-pyrimidyl)piperazine dihydrochloride（以後1-PPと略す）およびセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬に薬効を認め、新たな統合失調症の認知障害改善薬の候補を提供することができた。また、clozapine、quetiapineによる記憶・学習改善作用は、抗精神病作用の用量より10倍以上低い容量で見られることから、異なる作用機序が推測された。さらに、薬剤が獲得改善した参照記憶課題の想起は、NMDA型受容体機能低下の状態に依存（state-dependent）して起こることが示されたため、薬剤の参照記憶障害改善作用の評価の新規な、具体的な方法として、訓練・テスト双方を含む期間、NMDA型受容体機能低下を起こす方法が有用であることが示された。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は、試験化合物が、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善する可能性があるか否かを予測するin vivoスクリーニング方法であって、統合失調症の動物モデルとしてNMDA型受容体機能低下を有するモデルを利用し、参照記憶課題を用い、記憶・学習機能を評価する、の工程を含む方法を提供する。

参照記憶課題は、受動的回避反応課題、能動的回避反応課題、水迷路課題、放射状迷路課題、T or Y字迷路課題、場所認識課題、物体認識課題、autoshaping learning task、レバー押し課題を用いることができる。

参照記憶課題とは、訓練とテストの2つのセッションから構成され、訓練においてある課題を学習させ、その記憶を獲得せしめ、訓練の一定時間ののちにテストを実施し、テスト時における記憶の維持・想起能力を定量化する課題である。

## 1 2

NMDA型受容体機能低下モデルとしては、NMDA型受容体拮抗作用を有する化合物、例えばMK-801、PCP、ketamine、あるいはこれらの誘導体を用い、これらを参照記憶課題の訓練時とテスト時双方において動物に投与する、あるいは訓練・テストを含む期間において慢性的に動物に投与することによって作成されるモデルを用いることができる。

あるいは、NMDA型受容体機能低下モデルとして、NMDA型受容体の構成蛋白、あるいは関連蛋白の遺伝子の変異、過剰発現あるいは欠失を有することによって、参照記憶課題の訓練時とテスト時双方においてNMDA型受容体機能低下を伴う動物モデルを使用することもできる。

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

## 実施例 1

## (方法)

7週齢のWistar系雄性ラットを使用した。試験化合物として、定型抗精神病薬であるhaloperidol、非定型抗精神病薬であるclozapine、quetiapine、risperidone、olanzapine、aripiprazole、あるいは新規抗精神病薬として開発中のlurasidoneを0.5% Methyl Cellulose (MC) にて懸濁して使用した。試験化合物として、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬WAY-100635、ノルアドレナリン $\alpha$ 2受容体拮抗1-PPは生理食塩水（大塚製薬）に溶解した。NMDA型受容体拮抗薬として、MK-801 hydrogen maleate (SIGMA-ALDRICH M-107) を生理食塩水（大塚製薬）に溶解した。試験化合物0.3-10 mg/kgとその対照薬として0.5% MCあるいは生理食塩水を受動回避反応課題における訓練の1時間前に経口投与、あるいは腹腔内投与し、MK-801 0.05 mg/kgまたはその対照薬として生理食塩水を訓練、およびテストの30分前に皮下投与した。MK-801のstate-dependencyの評価においては、MK-801を訓練時に投与し、生理食塩水をテスト時に投与した。いずれも5 mL/kgの投与液量とした。

ステップ・スルー型受動的回避反応試験においては、実験装置として明暗実験箱、明暗箱を仕切るスライドドアとショックジェネレータとから構成される装置（小

## 1 3

原医科産業株式会社製、PA-2030A、PA-3001A) を利用し、以下のように実施した。

すなわち、実験初日において、試験化合物およびMK-801投与後、実験装置の明箱に、背を暗箱側に向けてラット入れ、その10秒後に明暗箱の境界に設けてあるスライドドアを開けた。ラットが習性に従って暗箱に入った時点でスライドドアを素早く

- 5 閉め、暗箱入室から3秒後に、0.5 mA、3秒間の電気ショックを与えた。スライドドアを開けた直後からラットが暗箱に入室するまでの時間を移動潜時 (step-through latency) として測定した。300秒を超えても暗室へ入室しない動物については、訓練を終了し、訓練不成立として以下の試験から除外した。実験2日目、訓練から約24時間後にテストを行った。テストの30分前には、MK-801あるいはその溶媒である
- 10 生理食塩水の皮下投与を実施した。テスト時の操作は、電気ショックを与えない以外は訓練時と同様に実施した。テスト時の移動潜時 (step-through latency) は最長300秒まで測定し、300秒を超えたものについては300秒とした。テスト時に300秒を示した動物数を数え、各群ごとにその発生率を百分率 (% of animals avoidingと定義) にて計算した。% of animals avoidingの統計解析においては、Bonferroni
- 15 の補正付き  $\chi^2$  検定を用いた。動物是一群10-25匹用い、データは百分率を示した。

(結果)

まず、MK-801を用いない状態で、薬剤を単独投与し、薬剤が受動的回避反応における記憶・学習障害を誘発する用量を決定し、その用量以下であって記憶・学習障害を誘発しない用量をMK-801モデルにおける投与用量とした(表1)。

- 20 MK-801を訓練前に投与し、生理食塩液をテスト前に投与した動物は、訓練・テスト双方においてMK-801を投与した動物と同程度のstep-through latencyの低下を示した。すなわち、MK-801を訓練前のみ、あるいは訓練・テスト前に投与した場合の記憶障害は、想起障害ではなく、記憶の獲得障害であることがわかった。

- 次に、MK-801を訓練・テストの双方に投与した場合において見られる記憶障害に
- 25 対する薬剤の作用を調べた。MK-801非投与群では、300秒のstep-through latencyを示す動物 (% of animals avoiding) が全ての実験で75-80%見られた。これに対し、MK-801投与によって、% of animals avoidingが全ての実験で0-5%となった。

試験化合物の% of animals avoidingに対する作用をまとめたのが表1である。表1のとおり、個々の薬剤の薬効強度に差を認めた。すなわち、定型抗精神病薬haloperidol、および非定型抗精神病薬olanzapine、aripiprazoleにおいては薬効が認められなかったが、非定型抗精神病薬のclozapine、quetiapine、lurasidone、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬WAY-100635、ノルアドレナリン $\alpha$ 2受容体拮抗薬l-PPにおいて顕著な改善活性を認めた。

興味深いことに、抗精神病作用を反映するラットメタアンフェタミン誘発運動亢進を50%抑制する用量(ED<sub>50</sub>, mg/kg p.o.)は、clozapineにおいて65、quetiapineにおいて約100であることがわかっている。すなわち、clozapine、およびquetiapineは、抗精神病作用ED<sub>50</sub>のそれぞれ65~217倍、および10倍低用量において記憶・学習障害改善作用を発揮することが示され、抗精神病作用とは異なる作用機序によって記憶・学習改善作用を示すことが明らかとなった。clozapineの抗精神病薬としての臨床での一日投与量を150-750mgとすると、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善するためには150/217-750/65（即ち0.7-11.5mg）を前後約3倍広げた投与量である0.2-34.5mg、好ましくは0.7-11.5mgの投与量となる。一方、quetiapineの抗精神病薬としての臨床での一日投与量を150-900mgとすると、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善するためには150/10-900/100（即ち15-90mg）を前後約3倍広げた投与量である5-270mg、好ましくは15-90mgの投与量となる。

最後に、最も顕著な記憶障害改善作用を示したlurasidoneおよびl-PPについて、MK-801を訓練時にのみ投与した場合の記憶障害に対する作用を調べたところ、いずれにおいても薬効が認められなかった。この結果から、lurasidoneおよびl-PPにより獲得促進された受動的回避反応の記憶は、MK-801投与の状態に依存（state-dependent）していることが示された。

## 実施例2

実施例1において、MK-801 0.05 mg/kgの代わりにPCP HCl 0.75 mg/kgを用い、これを記憶・学習課題の訓練・テスト前双方において皮下投与して記憶・学習障害を引き起こし、試験化合物の記憶・学習障害改善作用を評価することができる。

### 実施例 3

実施例 1、2 において、MK-801 や PCP HCl の代わりに ketamine を用い、その他の実験条件を実施例 1 と全く同様にして試験化合物の記憶学習障害改善作用を評価することができる。

### 5 実施例 4

実施例 1 - 3 において、MK-801、PCP HCl および ketamine などの NMDA 型受容体拮抗薬を訓練・テスト前双方において皮下投与する代わりに、これら薬剤を ALZET osmotic pump に注入し、これを動物の背側の皮下に埋め込むことにより、訓練、テスト時双方を含む期間慢性的な皮下投与を実施し、記憶・学習機能障害を引き起こす  
10 ことが可能であり、これに対する試験化合物の記憶・学習機能障害改善作用を評価することができる。

### 実施例 5

上記実施例で示した NMDA 型受容体拮抗薬を使用する方法の代わりに、NMDA 型受容体の構成蛋白、あるいは関連蛋白の遺伝子の変異、過剰発現あるいは欠失を有する  
15 動物を用いることができる。

### 実施例 6

実施例 1 - 5 において、受動的回避反応課題の代わりに、能動的回避反応課題、水迷路課題、放射状迷路課題、T or Y 字迷路課題、場所認識課題、物体認識課題、autoshaping learning task、レバー押し課題のいずれかを用い、実施例 1 と全く  
20 同様の実験を行うことができる

表 1 は、ラット受動的回避反応における MK-801 誘発記憶学習障害に対する薬剤の作用を示したものである。

具体的には、NMDA 型受容体拮抗薬である MK-801 を訓練前・テスト前双方にて投与したラットを用いた受動的回避反応試験における、受動的回避反応獲得動物の百分  
25 率（テスト時に 300 秒以上の step-through latency を示した動物、すなわち、顕著な記憶維持を示した動物の百分率、% of animals avoiding）に対する、薬剤の作用を示したものである。

同様の受動的回避反応試験において、薬剤単独使用によって記憶・学習障害が生じる最低用量を表右端に与えた。

表の数値は% of animals avoidingを示す。同様の受動的回避反応試験において、薬剤単独使用によって記憶・学習障害が生じる最低用量を表右端に与えた。

5 表 1

薬剤	vehicle群	MK-801	MK-801+薬剤 (mg/kg, p. o.) 群					単剤での記憶障 害誘発最低用量 mg/kg, p. o.
		0.05mg/kg, s. c群	0.1	0.3	1	3	10	
(MK-801訓練前投与時)								
lurasidone	80	0	－	20	20	30	20	>30
l-PP	92	0	－	－	－	8	－	－
(MK-801訓練・テスト前投与時)								
haloperidol	80	0	0	5	15	10	－	10
olanzapine	80	0	－	15	20	20	10	3
risperidone	76	4	20	20	28	10	－	3
clozapine	80	4	－	44*	36*	20	10	10
quetiapine	75	5	－	10	20	30	50*	30
aripiprazole	80	4	－	－	16	16	－	10
lurasidone	80	0	－	40*	35*	75*	70*	>30
l-PP	80	13	－	－	47*	67*	－	－
WAY-1000635	75	5	－	30	40*	30	－	－

n = 10-25。

\*P < 0.05 vs MK-801 0.05 mg/kg s. c. 群

産業上の利用可能性

10 本発明により、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善する治療薬をin vivoにおいてスクリーニングする方法を提供する。

## 請求の範囲

1. 試験化合物が、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善する可能性があるか否かを予測するin vivoスクリーニング方法であって、統合失調症の動物モデルとしてグルタミン酸N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体機能低下を有するモデルを利用し、参照記憶課題を用い、記憶・学習機能を評価する工程を含む方法。  
5
2. 参照記憶課題が、受動的回避反応課題 (passive avoidance task)、能動的回避反応課題 (active avoidance task)、水迷路課題 (water maze task)、放射状迷路課題 (radial maze task)、T or Y字迷路課題 (T or Y maze)、場所認識課題 (place recognition task)、物体認識課題 (object recognition task)、autoshaping learning task、レバー押し課題 (lever-pressing task) である請求項1記載の方法。  
10
3. 参照記憶課題が、訓練とテストの2つのセッションから構成され、訓練において、請求項2に記載したいずれかの課題を学習させ、その記憶を獲得 (acquisition) せしめ、訓練の一定時間ののちにテストを実施し、テスト時における記憶の維持 (retention)・想起 (retrieval) 能力を定量化する課題である、請求項1記載の方法。  
15
4. NMDA型受容体機能低下モデルが、NMDA型受容体拮抗作用を有する化合物、例えばMK-801、phencyclidine (PCP)、ketamine、あるいはこれらの誘導体を用い、これらを参照記憶課題の訓練時とテスト時双方において動物に投与する、あるいは  
20 訓練・テストを含む期間において慢性的に動物に投与することによって作製されるモデルである、請求項1記載の方法。
5. NMDA型受容体機能低下モデルが、NMDA型受容体の構成蛋白、あるいは関連蛋白の遺伝子の変異、過剰発現あるいは欠失を有することによって、参照記憶課題の訓練時とテスト時双方においてNMDA型受容体機能低下を伴う動物モデルである、請求  
25 項1記載の方法。
6. 請求項1～5記載のスクリーニング方法を用いて選択される物質を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

7. 請求項1～5記載のスクリーニング方法を用いて選択されるセロトニン5-HT 1A拮抗剤を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

8. 請求項1～5記載のスクリーニング方法を用いて選択されるアセチルコリン合成酵素阻害剤を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

9. アリセプトを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

10. ケチアピンを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

11. ケチアピンを一日投与量として5-270mg含む請求項10記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

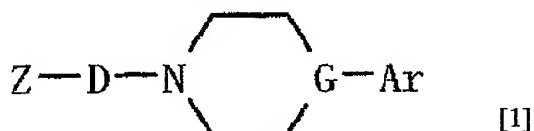
12. ケチアピンを一日投与量として15-90mg含む請求項10記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

13. クロザピンを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

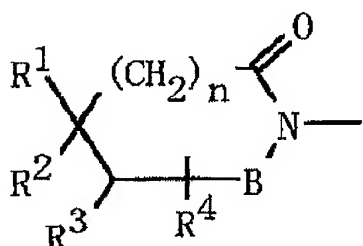
14. クロザピンを一日投与量として0.2-34.5mg含む請求項13記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

15. クロザピンを一日投与量として0.7-11.5mg含む請求項13記載の統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

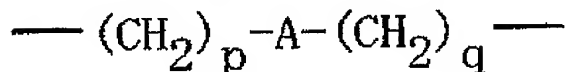
16. 一般式〔I〕



{式中、Zは式



(式中、Bはカルボニルまたはスルホニルを表す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は各々独立して水素原子あるいは低級アルキルを表す。ただし、 $R^1$ と $R^2$ あるいは $R^1$ と $R^3$ が一緒になって炭化水素環を、または $R^1$ と $R^3$ が一緒になって芳香族炭化水素環を形成してもよい。当該炭化水素環は低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。 $n$ は0または1を表す。)を表す。Dは式



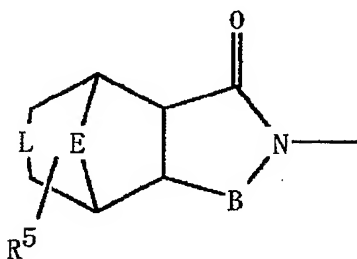
(式中、Aは低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい炭化水素環を表す。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。 $p$ 、 $q$ は各々0、1または2を表す。)を表す。GはN、CHあるいはCOHを、 $\text{---Ar}$ は芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオを表すか、またはGは炭素原子を、 $\text{---Ar}$ はビフェニルメチリデンを表す。当該芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。)で表されるイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

17.  $\text{Ar}$ が二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオであり、GがN、CHあるいはCOHであるかまたは $\text{---Ar}$ がビフェニルメチリデンであり、Gが炭素原子である(当該二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。)請求項16記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

18.  $\text{Ar}$ がベンゼン環と縮環した芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシまたはフェニルチオ(当該ベンゼン環と縮環した芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシおよびフェニルチオは少なくとも1つの低級アルキル

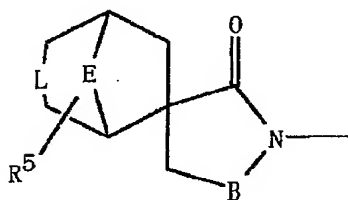
、低級アルコキシまたはハロゲン原子により置換されてもよい。)であり、GがN、CHまたはCOHである請求項16記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

19. Zが式

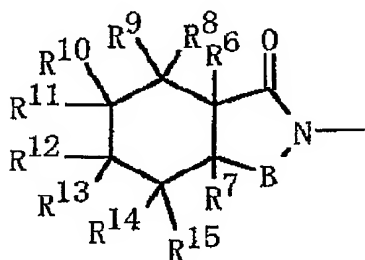


(式中、—L—は単結合または二重結合を表す。Eは低級アルキルで置換されてもよい低級アルキレンまたは酸素原子を表す。R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキルを表す。Bは請求項14記載の意味を表す。)、

式



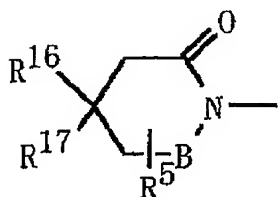
(式中、—L—、E、R<sup>5</sup>およびBは前記の意味を表す。)、式



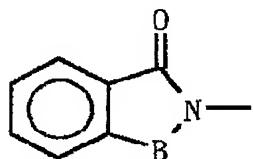
(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>は各々水素原子または低級アルキルを、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>で隣接するふたつが結合して二重結合を表す。Bは前記の意味を表す。)、

式

21

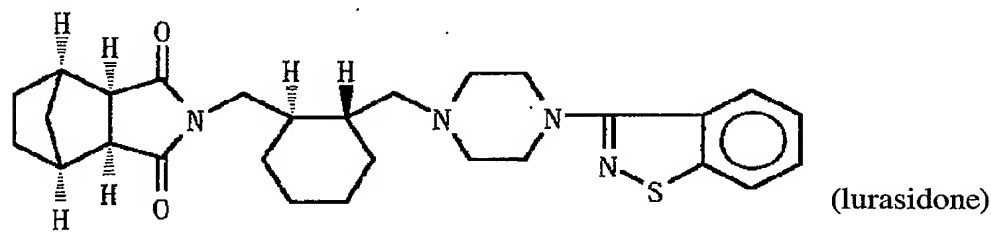


(式中、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ は各々独立して水素原子または低級アルキルを表すかまたは $R^{16}$ 、 $R^{17}$ は一緒になって飽和炭化水素環を表す。 $R^5$  およびBは前記の意味を表す。)、または式



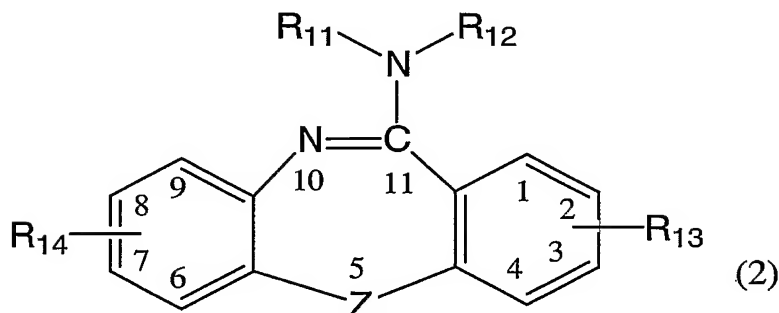
(Bは前記の意味を表す。)である請求項16記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

20. 一般式[1]で表される化合物がlurasidone



であるイミド誘導体又はその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療剤。

21. 一般式(2)



[Zは二価の硫黄、イミノ、低級アルキルイミノを表し、

$R_{11}$  は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、

$R_{12}$  は水素、炭素数1から5のアルキル、フェニル、 $R_{15}$  置換フェニル、炭素

## 2 2

数 1 から 5 のアミノアルキルを表し、炭素数 2 から 8 の低級アルキルアミノアルキル、低級アルキルアミノ、アミノ、低級アルキルアミノを表し、又は、

$R_{1\ 1}$ 、 $R_{1\ 2}$  はNと一緒にあって、1-ピロリジジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニル、4-低級アルキル-1-ピペラジニル、4-（ヒドロキシ低級アルキル）-1-ピペラジニル又は4-（低級アルコキシ低級アルキル）-1-ピペラジニルを表していてもよい。

$R_{1\ 3}$ 、 $R_{1\ 4}$  および $R_{1\ 5}$  は、水素、ハロゲン、水酸基、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオを表す]

で表される化合物又はその酸付加塩を有効成分として含む統合失調症における記憶

10 ・学習機能障害治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002838

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> G01N33/50, A61K31/445, 31/496, 31/551, 31/554, 45/00,  
A61P25/28, 43/00, C07D211/32, 243/10, 281/14, 417/12, G01N33/15

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> G01N33/48-98, G01N33/15

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Enomoto et al., 'Dobutsu Model o Mochiita Ko Seishin'byoyaku no Kaihatsu', Brain Science, Vol.25, No.5 (2003), pages 437 to 444	1-5
X	Ebihara et al., 'Togo Shicchosho no Dobutsu Model', Igaku no Ayumi, Vol.208, No.3 (2004 Nen 1 Gatsu), pages 138 to 142	1-5
X	JP 2003-135074 A (Japan Science and Technology Corp.), 13 May, 2003 (13.05.03), (Family: none)	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May, 2005 (31.05.05)

Date of mailing of the international search report

14 June, 2005 (14.06.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002838

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Saji, 'Shinkei Kairomo Keisei to Kofunsei Synapse Kasosei ni Kansuru Kodogakuteki Kenkyu-NMDA Juyotai Kaiba Knockdown Dobutsu no Togo Shicchoshoyo no Ninchi Shogai', Shinkei Kairomo Keisei Shogai no Bunshi Kiko ni Kansuru Kenkyu, Heisei 14 Nendo Sokatsu Buntan Kenkyu Hokokusho, pages 13 to 20 (2003)	1-5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002838

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet .

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1 - 5

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002838

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

Main invention: claims 1-5  
2nd invention : claim 9  
3rd invention : claims 10-12  
4th invention : claims 13-15  
5th invention : claims 16-20  
6th invention : claim 21

The special technical feature of the invention of claims 1-5 is "in vivo screening method for estimating whether or not a test compound has the possibility of ameliorating any memory/learning dysfunction by schizophrenia, which method includes the step of evaluating memory/learning functions with the use of a model with NMDA type receptor dysfunction as an animal model of schizophrenia and with the use of reference memory problems".

With respect to claims 9-21, it is already known that NMDA receptor is associated with schizophrenia (dementia praecox) and that substances capable of acting on the NMDA receptor ameliorate cognitive ability (see WO 2002/022581 A, especially description in the column "Background of the Invention").

Consequently, the special technical feature of the invention of claim 9 is "therapeutic agent for memory/learning dysfunction by schizophrenia, comprising aricept as an active ingredient". The special technical feature of the invention of claims 10-12 is "therapeutic agent for memory/learning dysfunction by schizophrenia, comprising ketiapin as an active ingredient". The special technical feature of the invention of claims 13-15 is "therapeutic agent for memory/learning dysfunction by schizophrenia, comprising clozapin as an active ingredient". The special technical feature of the invention of claims 16-20 is "therapeutic agent for memory/learning dysfunction by schizophrenia, comprising the general formula [I] of claim 16 as an active ingredient". The special technical feature of the invention of claim 21 is "therapeutic agent for memory/learning dysfunction by schizophrenia, comprising the general formula (2) of claim 21 as an active ingredient".

Among these inventions, there is no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features. Therefore, it does not appear that these inventions are linked with each other so as to form a single general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> G01N33/50, A61K31/445, 31/496, 31/551, 31/554, 45/00, A61P25/28, 43/00, C07D211/32, 243/10, 281/14, 417/12, G01N33/15

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> G01N33/48-98, G01N33/15

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	榎本他「動物モデルを用いた抗精神病薬の開発」 脳の科学 第25巻第5号 (2003) 第437-444頁	1-5
X	海老原他「統合失調症の動物モデル」 医学のあゆみ 第208巻第3号 (2004年1月) 第138-142頁	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31.05.2005

国際調査報告の発送日

14.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山村 祥子

2J

9217

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-135074 A(科学技術振興事業団)2003.05.13 (ファミリーなし)	1 - 5
X	佐治「神経回路網形成と興奮性シナプス可塑性に関する行動学的研究—NMDA 受容体海馬ノックダウン動物の統合失調症様の認知障害」 神経回路網形成障害の分子機構に関する研究 平成14年度 総括・分担研究報告書 第13-20頁(2003)	1 - 5

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。  
別紙参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1 - 5

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 III 欄の続き

主発明 : 請求項 1-5

第 2 発明 : 請求項 9

第 3 発明 : 請求項 10-12

第 4 発明 : 請求項 13-15

第 5 発明 : 請求項 16-20

第 6 発明 : 請求項 21

請求項 1-5 に係る発明の特別な技術的特徴は、「試験化合物が、統合失調症における記憶・学習機能障害を改善する可能性があるか否かを予測する in vivo スクリーニング方法であって、統合失調症の動物モデルとして NMDA 型受容体機能低下を有するモデルを使用し、参照記憶課題を用い、記憶・学習機能を評価する工程を含む方法」である。

請求項 9-21 に関して、NMDA 受容体が統合失調症（精神分裂病）に関係があること、NMDA 受容体に対して作用する物質が認知能力を改善することはすでに知られている（WO 2002/022581 A 特に「Background of the Invention」の欄の記載を参照）。

してみれば、請求項 9 に係る発明の特別な技術的特徴は「アリセプトを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療薬」であり、請求項 10-12 に係る発明の特別な技術的特徴は「ケチアピンを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療薬」であり、請求項 13-15 に係る発明の特別な技術的特徴は「クロザピンを有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療薬」であり、請求項 16-20 に係る発明の特別な技術的特徴は「請求項 16 の一般式[I]を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療薬」であり、請求項 21 に係る発明の特別な技術的特徴は「請求項 21 の一般式(2)を有効成分として含む統合失調症における記憶・学習機能障害治療薬」である。

これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係がないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。